

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/12265 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: A61P 25/30,
A61K 31/5415

(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A.,
Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165
Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02186

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 28 juillet 2000 (28.07.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/10472 13 août 1999 (13.08.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*): D'ALCHE-
BIREE, Françoise [FR/FR]; 79, rue de la Santé, F-75013
Paris (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 01/12265 A1

(54) Title: USE OF CYAMEMAZINE FOR COLD TURKEY BENZODIAZEPINE TREATMENT

(54) Titre: UTILISATION DE LA CYAMEMAZINE DANS LE TRAITEMENT DU SEVRAGE BRUTAL AUX BENZODIAZE-
PINES

(57) Abstract: The invention concerns the use of cyamemazine or its pharmaceutically acceptable salts for cold turkey treatment
with benzodiazepines.

(57) Abrégé: La présente invention concerne l'utilisation de la cyamémazine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables dans le
traitement du sevrage brutal aux benzodiazépines.

UTILISATION DE LA CYAMEMAZINE DANS LE TRAITEMENT DU
SEVRAGE BRUTAL AUX BENZODIAZEPINES

La présente invention concerne l'utilisation de la cyamémazine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables dans le traitement du sevrage brutal aux
5 benzodiazépines par substitution de la benzodiazépine par la cyamémazine.

Les benzodiazépines telles que bromazépam, oxazépam, lorazépam, alprozolam, diazépam, prazépam, nordazépam, clobazam, clotiazépam, aprazolam sont le traitement médicamenteux de référence des troubles anxieux. Cependant la survenue d'une dépendance psychologique et/ou physique a été décrite lors de prescriptions
10 supérieures à 6 semaines (KG. POWER et coll., Br. Med. J., 290, 1246 (1985)). La fréquence de survenue du syndrome de sevrage après arrêt des benzodiazépines varie selon les critères choisis mais est généralement de l'ordre de 40% (R. NOYES et coll., J. Clin. Psychiatry, 49, 382 (1988)).

Il est donc recommandé, d'une part, de limiter la prescription des benzodiazépines à 3
15 mois, renouvelables dans certains cas d'anxiété sévère et, d'autre part, de procéder à une arrêt progressif du traitement. Toutefois, même en cas d'arrêt progressif, on peut noter la survenue d'un syndrome de sevrage, responsable d'une reprise du traitement par benzodiazépines (E. SCHWEIZER et coll., Arch. Gen. Psychiatry, 47, 908 (1990)).

20 La cyamémazine (TERCIAN^(R)) est un neuroleptique sédatif ayant, à faible posologie, une bonne tolérance. C'est un traitement de l'anxiété indiqué dans les cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles ou dans les cas d'anxiétés névrotiques ou psychotiques. Son action sur la diminution de prise d'alcool chez le rat est également connue (N. NAASILA et coll., Psychopharmacology, 140, 421 (1998)).

25 Des anxiolytiques non benzodiazépiniques comme la buspirone ont été testés dans le sevrage aux benzodiazépines mais n'ont pas montré d'effet significatif sur le

syndrome de sevrage (LADER et coll., Journal of clinical Psychopharmacology, 7, 1 (1987) ; SCHWEIZER et coll., Acta Psychiatr Scandinavia, 98, sup 393 (1998).

Il a maintenant maintenant été trouvé que la cyamémazine permet de traiter les symptômes et notamment le rebond d'anxiété et le syndrome de sevrage, survenant à l'arrêt du traitement des benzodiazépines et éviter ainsi la reprise des benzodiazépines et la pérenisation du traitement. Cet effet est toujours constaté 6 mois après le traitement.

Au cours d'un essai clinique, ont été comparées 2 stratégies d'arrêt des benzodiazépines : soit un sevrage progressif par une benzodiazépine (bromazépam), soit un sevrage brutal et une substitution par la cyamémazine.

La cyamémazine a été étudiée chez 168 patients âgés de 18 à 65 ans, traités par des benzodiazépines (bromazépam, oxazépam, lorazépam ou alprazolam) depuis 3 mois ou plus, à une posologie supérieure ou égale à 5 mg équivalent-diazépam et inférieure à 20 mg équivalent-diazépam depuis au moins 15 jours, présentant un score à l'échelle d'anxiété de HAMILTON (Br. J. Med. Psychol., 32, 50 (1959)) inférieure à 18 et nécessitant un sevrage aux benzodiazépines.

Tableau d'équivalence diazépam :

PRODUITS	POSOLOGIE (mg)
diazépam	10
alprazolam	1
bromazépam	6
lorazépam	2,5
oxazépam	50

Le traitement est randomisé en double insu et se déroule sur 3 périodes :

1 - période de substitution

La benzodiazépine est remplacée soit par la cyamémazine soit par le bromazépam.

La posologie est fixée d'après le traitement benzodiazépinique antérieur :

- elle est de 4 gélules, en 2 ou 3 prises par jour, dosées à 12,5 mg de cyamémazine ou 1,5 mg de bromazépam, lorsque la posologie antérieure de la benzodiazépine est égale ou supérieure à 10 mg équivalent-diazépam et inférieure à 20 mg équivalent-diazépam,

- elle est de 2 gélules, en 2 prises par jour, dosées à 12,5 mg de cyamémazine ou 1,5 mg de bromazépam lorsque la posologie antérieure de la benzodiazépine est égale ou supérieure à 5 mg équivalent-diazépam et inférieure à 10 mg équivalent-diazépam,

2 - période de diminution de la posologie

- 10 la posologie est soit 1 ou 2 gélules à 12,5 mg de cyamémazine ou à 1,5 mg de bromazépam par jour pendant 14 jours, soit 1 ou 2 gélules à 12,5 mg de cyamémazine ou à 1,5 mg de bromazépam par jour pendant 11 jours puis 3 jours de placebo

3 - période d'arrêt

1 ou 2 gélules par jour de placebo pendant 14 jours.

- 15 Les résultats sont déterminés pour chaque malade selon les critères suivants :

- échelle d'anxiété de HAMILTON (HARS)

- autoévaluation d'anxiété de ZUNG (Official Journal of the Academy of psychosomatic Medicine, vol XII, n°6 (1971))

- échelle de sevrage de RICKELS (Arch. Gen. Psychiatry, vol 47 (1990))

- 20 Les résultats obtenus dans chacun de ces tests permettent de déduire qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe de traitement cyamémazine et le groupe de traitement bromazépam, sur l'amplitude maximale du rebond d'anxiété (échelle HARS et échelle d'anxiété de ZUNG) et le pourcentage de patients présentant un rebond d'anxiété. L'échelle de sevrage de RICKELS ne montre également pas de différence

significative entre les 2 groupes de traitement sur la fréquence de survenue d'un syndrome de sevrage. Cependant, après 6 semaines d'étude, le traitement est un succès chez un plus grand nombre de patients du groupe cyamémazine (95%) que chez les patients du groupe bromazépam (85%). Par ailleurs, à distance du sevrage (6 mois), le sevrage est toujours un succès chez 90% des patients sous cyamémazine versus 75% sous bromazépam.

Ces résultats démontrent que lorsqu'il est nécessaire d'arrêter un traitement chronique par benzodiazépines, la cyamémazine peut être utilisée par substitution brutale à la benzodiazépine sans conséquences liées à la survenue d'un rebond d'anxiété ou d'un syndrome de sevrage. Par ailleurs, la substitution par la cyamémazine pendant 6 semaines est suivi d'un meilleur taux de succès du sevrage à distance (6 mois).

La cyamémazine peut être préparée selon le brevet américain 2877224.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables de la cyamémazine peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les médicaments sont constitués par au moins la cyamémazine sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou

plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- 5 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits
- 10 mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters
- 15 organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou
- 20 par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

- Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.
- 25

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 et 100 mg par jour et, en particulier 25 à 100 mg par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 20 mg de substance active.

- 5 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 20 mg de produit

- 10 actif ayant la composition suivante :

	- Cyamémazine.....	20 mg
	- Mannitol.....	64 mg
	- Cellulose microcristalline.....	50 mg
	- Polyvidone excipient.....	12 mg
15	- Carboxyméthylamidon sodique.....	16 mg
	- Talc.....	4 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale anhydre.....	2 mg
20	- Mélange de méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane (72-3,5-24,5)	
	q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 20 mg de produit actif ayant la composition suivante :

25	- cyamémazine.....	20 mg
	- Cellulose.....	18 mg

	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
5	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Cyamémazine.....	10 mg
10	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm ³
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
15	- Propylène glycol.....	1,6 cm ³
	- Eau.....q.s.p.	4 cm ³

L'invention concerne également l'utilisation de la cyamémazine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament utile pour le sevrage brutal aux benzodiazépines par substitution de la benzodiazépine par la cyamémazine.

20

L'invention concerne également le procédé de préparation de médicaments utiles dans le sevrage brutal aux benzodizépines par substitution de la benzodizépine par la cyamémazine consistant à mélanger la cyamémazine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

25

L'invention concerne également la méthode de traitement du sevrage brutal aux benzodiazépines consistant à substituer chez le patient la benzodiazépine par la cyamémazine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la méthode de traitement consiste à administrer 10 à 100 mg par jour de cyamémazine en 1 à 3 prises et, plus spécialement de 25 à 100 mg par jour dès l'arrêt de la benzodiazépine.

REVENDICATIONS

- 1 - Utilisation de la cyamémazine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament utile pour le sevrage brutal aux benzodiazépines par substitution de la benzodiazépine par la cyamémazine.
- 5 2 - Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament comprenant 10 à 20 mg de cyamémazine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P25/30 A61K31/5415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PARQUET P.-J. ET AL: "Drugs used in the treatment of psychoactive substances withdrawal!. LES MEDICAMENTS DU SEVRAGE DES TOXICOMANIES." PSYCHOLOGIE MEDICALE, (1989) 21/13 (2012-2016)., XP000908865 page 2014, column 1, line 38 -page 2014, column 2, line 24 ----	1,2
Y	WO 98 43646 A (BROEKKAMP CHRISTOPHORUS LOUIS ;PINDER ROGER MARTIN (NL); AKZO NOBE) 8 October 1998 (1998-10-08) page 2, line 25 page 10, line 9,22 ----- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2000

Date of mailing of the international search report

16/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/02186

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NAASSILA, MICKAEL ET AL: "Cyamemazine decreases ethanol intake in rats and convulsions during ethanol withdrawal syndrome in mice." PSYCHOPHARMACOLOGY, (DEC., 1998) VOL. 140, NO. 4, PP. 421-428., XP000908904 the whole document	1,2
Y	EP 0 429 360 A (ESTEVE LABOR DR) 29 May 1991 (1991-05-29) page 18-20; claims 1,2	1,2
A	E.F. REYNOLDS: "Martindale (Thirty-First Edition)" 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, LONDON XP002137444 page 699, column 3	1,2
A	US 2 877 224 A (RHONE POULENC) 10 March 1959 (1959-03-10) cited in the application the whole document	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9843646	A	08-10-1998	AU 7213998 A BR 9808077 A CN 1251526 T EP 0969845 A NO 994673 A PL 335890 A ZA 9802368 A	22-10-1998 08-03-2000 26-04-2000 12-01-2000 17-11-1999 22-05-2000 23-09-1998
EP 0429360	A	29-05-1991	FR 2654621 A AT 95698 T AU 628237 B AU 6676790 A CA 2030401 A DE 69003924 D DE 69003924 T DK 429360 T ES 2034909 A HU 56093 A,B JP 1972937 C JP 3176422 A JP 6099309 B KR 9507230 B NO 905028 A PT 95949 A,B RU 2042674 C US 5162323 A ZA 9009256 A	24-05-1991 15-10-1993 10-09-1992 30-05-1991 23-05-1991 18-11-1993 24-02-1994 13-12-1993 01-04-1993 29-07-1991 27-09-1995 31-07-1991 07-12-1994 07-07-1995 23-05-1991 13-09-1991 27-08-1995 10-11-1992 30-10-1991
US 2877224	A	10-03-1959	BE 552557 A FR 71341 E GB 805886 A NL 97951 C	22-12-1959

PCT/FR 00/02186

page 1 de 2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

1 demande internationale No
PCT/FR 00/02186

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>NAASSILA, MICKAEL ET AL: "Cyamemazine decreases ethanol intake in rats and convulsions during ethanol withdrawal syndrome in mice." PSYCHOPHARMACOLOGY, (DEC., 1998) VOL. 140, NO. 4, PP. 421-428., XP000908904 le document en entier</p>	1,2
Y	<p>EP 0 429 360 A (ESTEVE LABOR DR) 29 mai 1991 (1991-05-29) page 18-20; revendications 1,2</p>	1,2
A	<p>E.F. REYNOLDS: "Martindale (Thirty-First Edition)" 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, LONDON XP002137444 page 699, colonne 3</p>	1,2
A	<p>US 2 877 224 A (RHONE POULENC) 10 mars 1959 (1959-03-10) cité dans la demande le document en entier</p>	1,2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

C .nde internationale No

PCT/FR 00/02186

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9843646 A	08-10-1998	AU 7213998 A	22-10-1998
		BR 9808077 A	08-03-2000
		CN 1251526 T	26-04-2000
		EP 0969845 A	12-01-2000
		NO 994673 A	17-11-1999
		PL 335890 A	22-05-2000
		ZA 9802368 A	23-09-1998
EP 0429360 A	29-05-1991	FR 2654621 A	24-05-1991
		AT 95698 T	15-10-1993
		AU 628237 B	10-09-1992
		AU 6676790 A	30-05-1991
		CA 2030401 A	23-05-1991
		DE 69003924 D	18-11-1993
		DE 69003924 T	24-02-1994
		DK 429360 T	13-12-1993
		ES 2034909 A	01-04-1993
		HU 56093 A, B	29-07-1991
		JP 1972937 C	27-09-1995
		JP 3176422 A	31-07-1991
		JP 6099309 B	07-12-1994
		KR 9507230 B	07-07-1995
		NO 905028 A	23-05-1991
		PT 95949 A, B	13-09-1991
		RU 2042674 C	27-08-1995
US 2877224 A	10-03-1959	US 5162323 A	10-11-1992
		ZA 9009256 A	30-10-1991
		BE 552557 A	
		FR 71341 E	22-12-1959
		GB 805886 A	
		NL 97951 C	